临床研究

肥胖与偏头痛发病相关性的meta分析

王 静,刘若卓,董 钊,于生元
解放军总医院神经内科,北京 100853

摘要:目的 探究肥胖是否与偏头痛发病存在相关性。**方法** 按照Cochrane系统评价的方法,通过计算机检索PubMed, EMBASE英文数据库以及万方、中国期刊全文数据库(CNKI)、中国生物医学数据库,收集所有研究肥胖与偏头痛发病相关性的文献。使用Stata12.0软件进行Meta分析,采用比值比(OR)和95%可信限(CI)评估肥胖和偏头痛发病的相关性。**结果** 共纳入14个研究,包含193274个研究对象。Meta分析结果显示,肥胖人群对比体质量正常人群,偏头痛发生风险增加19%(OR,1.19;95% CI,1.02~1.38;P=0.029),肥胖人群对比非肥胖人群,偏头痛发生风险增加19%(OR, 1.19;95% CI,1.02~1.38;P=0.024)。**结论** 肥胖与偏头痛发病存在相关性,肥胖人群偏头痛发病风险升高。
关键词:肥胖;偏头痛;Meta分析

A meta-analysis of the correlation between obesity and migraine

WANG Jing, LIU Ruozhuo, DONG Zhao, YU Shengyuan
Department of Neurology, General Hospital of PLA, Beijing100853, China

Abstract: Objective To explore the relationship between obesity and migraine. **Methods** The online databases inlcuding PubMed, EMBASE, Wanfang, CNKI and Chinese Biological Medicine Database were searched for studies assessing the relationship between obesity and migraine according to the Cochrane Collaboration guidelines. Stata12.0 software was used for meta- analysis. Odds ratios (ORs) with 95% confidence intervals (CIs) were used to assess the relationship between obesity and the risk of migraine. **Result** A total of 14 studies involving 193 274 individuals were included in the analysis. The results of meta-analysis showed that obese individuals had an increased risk of migraine by 19% as compared with normal weight individuals [OR, 1.19; 95% CI, 1.02-1.38; P=0.029) and by 19% as compared with non-obese individuals (OR, 1.19; 95% CI, 1.02-1.38; P=0.024). **Conclusion** Obesity is associated with an increased risk of migraine.
Key words: obesity; migraine; meta-analysis

偏头痛和肥胖都是人群的多发病,严重影响人们的生活质量和身体健康。尤其是偏头痛,人群中约有10%遭受这种严重致残性疾病的煎熬[1-2]。随着社会经济的不断发展,越来越多的人成为肥胖症患者,众所周知,肥胖是许多疾病的危险因素,肥胖患者更容易罹患糖尿病、心血管疾病等。最近有研究发现,偏头痛的发生和肥胖症有复杂的联系,但具体发病机制尚不十分清楚。

既往许多横断面研究探究了肥胖和偏头痛发病的关系,但结论并不一致。结论不一的原因可能为单一研究样本量相对较少,并不能提供强有力的证据证明二者的联系。Ornello等[3]行Meta分析,以体质量正常人群作为对照,结果提示肥胖人群偏头痛发病风险没有明显提高,P值在统计学边界范围(P=0.066)。我们进行了一次新的Meta分析,纳入了最近新发表的探究肥胖与偏头痛发病相关性的文献,并分别以体质量正常人群和非肥胖人群作为对照,重新评估肥胖与偏头痛发病的关系。

1 资料与方法

1.1 文献纳入与排除标准

纳入标准:(1)公开发表的研究论文;(2)研究设计为横断面研究;(3)研究报告比值比(Odds Ratio, OR)以及95%可信限(Confidence Intervals, CI)以评估肥胖和偏头痛发病相关性;(4)OR值可为校正后的或未经过校正的;(5)肥胖的定义应根据世界卫生组织(WHO)的统一标准,即体质量指数(BMI)大于30;(6)任何类型的成人偏头痛作为研究结果变量。

排除标准:(1)针对儿童和/或青少年的研究;(2)探究肥胖与非偏头痛型头痛关系的研究。

如存在不止一篇文献报告同一研究的研究结果,则纳入资料最完全或者最近发表的文献。

1.2 检索策略

以"obese","obesity","overweight","body mass index","BMI","lifestyle","body fat","waist circu-

收稿日期:2015-11-21
基金项目:国家自然科学基金(30970417)
Supported by National Natural Science Foundation of China (30970417).
作者简介:王 静,在读硕士研究生,医师,E-mail: 421297919@qq.com
通信作者:于生元,博士,主任医师,教授, E-mail: yusy1963@126.com

mference”,“migraine” 和“headache”为关键词,检索PubMed和EMBASE数据库,以“肥胖”,“肥胖症”,“超重”“体质量指数”,“BMI”,“生活方式”,“体脂”,“腰围”,“偏头痛”和“头痛”为关键词检索万方、中国期刊全文数据库(CNKI)、中国生物医学数据库。

检索策略如下:

英文数据库检索式:

#1 “obese”or“obesity”or“overweight”or“body fat” or“waist circumference”or“body mass index”or“BMI”or “lifestyle”

#2 “migraine”or“headache”

#3 #1 and #2

中文数据库检索式:

#1 肥胖or肥胖症or超重or体脂or腰围or体质量指数or BMI or生活方式

#2 偏头痛or头痛

#3 #1and#2

1.3 数据提取

由2名评价员独立阅读并筛查文献,之后进行交叉核对,确保所提取文献信息的一致性。首先阅读文献标题和摘要,难以判断的再通过下载并阅读全文来筛查。筛查过程中严格按照纳入、排除标准筛选文献,2名评价员意见不同时通过讨论或咨询专家解决。

从纳入文献中提取的信息包括研究的第一作者,文献发表时间,研究开展的国家,研究类型,纳入单个研究的样本量,研究人群的性别组成,年龄范围,研究中的对照人群,研究的效应指标和研究中所校正的因素。

1.4 文献质量评价

采用由NOS量表(Newcastle-Ottawa Scale)演化而来的专用于评价横断面研究质量的量表来评价纳入研究的质量[4]。该量表主要包括3个部分:研究人群的选择(4个条目),研究人群的比较(1个条目),研究结果的评价(2个条目)。以评分系统评价单个研究的质量,最高分为10分。本研究中,设定≥8分为高质量研究,5~7分为中等质量研究,≤4分为低质量研究。

1.5 统计学处理

采用OR值和95%CI评估肥胖与偏头痛发病的相关性。纳入文献无异质性或不存在明显异质性时,采用固定效应模型合并各研究结果;纳入文献存在显著异质性时,采用随机效应模型合并各研究结果。使用χ^2检验和I^2检验进行异质性识别[5],当χ^2检验中$P<0.1$或$I^2>50\%$时认为纳入文献存在明显异质性。

采用漏斗图法,Egger线性回归法[6]和Begg秩相关法[7]进行文献发表偏倚检测。当漏斗图明显不对称或Egger法和Begg法中$P<0.05$时认为存在发表偏倚。若检测到发表偏倚,则采用剪补法[8]校正和识别发表偏倚引起的漏斗图不对称。

采用敏感性分析的方法判断纳入单个研究结果的敏感性和它对合并结果的影响程度,以判断合并结果的稳健性。

所有分析均采用Stata12.0软件进行统计分析。

2 结果

2.1 检索结果和纳入文献质量评价

本研究最后共纳入14篇相关文献[9-22],共包含193274个研究对象(图1)。其中1篇为高质量研究(8分),13篇为中等质量研究(5~7分)。具体信息见表1。

2.2 纳入文献基本信息

纳入分析的14篇文献中,9篇以体质量正常人群作为对照[9-17],5篇以非肥胖人群作为对照[18-22],9篇文献报告了校正后的OR值[10-16, 18, 20],5篇文献报告了未校正的OR值[9, 17, 19, 21-22]。2篇文献单独研究了男性和女性人群中肥胖和偏头痛发病的关系[10, 18],未对总体人群进行研究。其中一篇文献仅对男性和女性人群中,年龄大于55岁和小于55岁人群进行了单独的研究[18]。具体信息见表1。

2.3 Meta分析结果

2.3.1 肥胖人群对比体质量正常人群

9篇研究以体质量正常人群作为对照,χ^2检验和I^2检验提示各研究间存在较为显著的异质性(P=0.000,I^2=72.5%)。因此采用随机效应模型进行结果合并,合并结果提示肥胖人群对比体质量正常人群,有更高的偏头痛发病风险(OR,1.19;95%CI,1.02~1.38,P=0.029;图2)。

采用Stata12.0软件绘制漏斗图,漏斗图基本对称。Egger线性回归法(P=0.058)和Begg秩相关法(P=0.107)提示不存在明显发表偏倚。

敏感性分析结果提示,依次移除纳入的单个研究后,研究结果与原合并结果没有冲突,提示原合并结果基本可靠(图3)。

2.3.2 肥胖人群对比非肥胖人群

5篇研究以体质量正常人群作为对照,χ^2检验和I^2检验提示各研究间存在较为显著的异质性(P=0.000,I^2=78.3%)。因此采用随机效应模型进行结果合并,合并结果提示肥胖人群对比体质量正常人群,有更高的偏头痛发病风险(OR,1.19;95%CI,1.02-1.38,P=0.024;图4)。

Egger线性回归法(P=0.393)和Begg秩相关法(P=0.536)提示不存在明显发表偏倚。但绘制漏斗图后发现,漏斗图并不对称。采用剪补法以识别发表偏倚引起的漏斗图不对称,剪补文献数为零,合并结果不变,提示原结果是稳健的(图5)。

敏感性分析结果提示,依次移除纳入的单个研究后,研究结果与原合并结果没有冲突,提示原合并结果基本可靠(图6)。

表1 纳入文献基本信息

Tab.1 Characteristics of included studies

Study	Year	Country	Study design	Sample	Gender	Age range	Reference group	Effect estimate	Covariates adjusted
Bigal*(F)	2006	USA	Cross-sectional	19609	Female	≥18	Normal weight	OR	Age, sex, Income, marital status, medical treatment, depression
Bigal*(M)	2006	USA	Cross-sectional	10606	Male	≥18	Normal weight	OR	Age, sex, Income, marital status, medical treatment, depression
Gilmore	1999	Canada	Cross-sectional	50347	Both	20-64	Normal weight	OR	Age, sex
Le	2011	Denmark	Cross-sectional	31865	Both	20-71	Normal weight	OR	Age, education, employment status, physical work load, recreational physical activity, smoking status, alcohol consumption, marital status
Peterlin	2013	USA	Cross-sectional	3862	Both	≥18	Normal weight	OR	Age, race, sex, smoking, poverty index, depression, diabetes
Santos	2015	Brazil	Cross-sectional	14566	Both	35-74	Normal weight	OR	Age, sex, race, education level, monthly income, smoking status, diabetes, hypertension, medications used
Vo	2011	USA	Cross--sectional	3733	Female	≥18	Normal weight	OR	Age, race/ethnicity, educational attainment, marital status, history of hypertension, history of diabetes mellitus, smoking, exercise status
Gelaye	2013	Ethiopia	Cross-sectional	2151	Both	18-67	Normal weight	OR	Age, sex
Williams	2010	USA	Cross-sectional	1334	Female	≥18	Normal weight	OR	None
Qiu	2015	USA	Cross-sectional	1324	Female	≥18	Normal weight	OR	None
Peterlin#	2010	USA	Cross-sectional	3169	Female	≤55	Non-obesity	OR	Age, sex
Peterlin#	2010	USA	Cross-sectional	2125	Female	>55	Non-obesity	OR	Age, sex
Peterlin#	2010	USA	Cross-sectional	3303	Male	≤55	Non-obesity	OR	Age, sex
Peterlin#	2010	USA	Cross-sectional	2140	Male	>55	Non-obesity	OR	Age, sex
Ayzenberg	2012	Russia	Cross-sectional	2025	Both	18-65	Non-obesity	OR	None
Silvia	2013	Spain	Cross-sectional	993	Both	16-80	Non-obesity	OR	Age, sex, employment status, healthy status, sleep habit, depression
Schramm	2013	Germany	Cross-sectional	9944	Both	18-65	Non-obesity	OR	None
Cesar	2010	Spain	Cross-sectional	29478	Both	16-80	Non-obesity	OR	None

*Bigal' study only did analysis according to male and female respectively, we included this study as two separate studies in this Meta-analysis; #Peterlin' study only did analysis according to different age group of male and female respectively, we included this study as four separate studies in this Meta-analysis.

3 讨论

本次Meta分析发现,相比较正常体质量人群或非肥胖人群,肥胖人群的偏头痛发生风险升高。本结果不同于Ornello等行Meta分析所得出的结果,其原因为,在以正常体质量人群为对照的分析中,我们新纳入了两个证实肥胖和偏头痛发病有相关性的研究[9, 17],由此产生的合并结果有统计学意义。

当前研究肥胖与偏头痛相关性的研究有很多,但研究结果各不相同。纳入本次Meta分析的14个研究中,7个研究结果提示肥胖患者偏头痛发病风险增高[9, 13, 15, 17, 19-21],6个研究结果提示肥胖患者偏头痛发病风险无增高[10-12, 14, 16, 22],另一个研究发现,在年龄小于55岁的人群中,肥胖患者偏头痛发病风险增高,在年龄大于55的人群中肥胖患者偏头痛发病风险无增高[18]。本次Meta分析通过较为严格的纳入和排除标准,定量合成了既往研究肥胖与偏头痛相关性的文献,包含了193274的研究个体,得出肥胖人群偏头痛发病风险升高的结论。纳入分析的14个研究中有3个研究的研究人群是育龄期女性,研究结果均为肥胖女性偏头痛发病风险高于正常体质量女性[9, 13, 17],Ornello的Meta分析也得出了女性肥胖人群偏头痛发病风险增高的结论[3]。由此推测,性别和年龄因素可能会影响到肥胖和偏头痛发病的内在关系。

男性的脂肪组织以内脏脂肪为主;而女性在生育期时以皮下脂肪为主,绝经后逐渐以内脏脂肪为主,不同

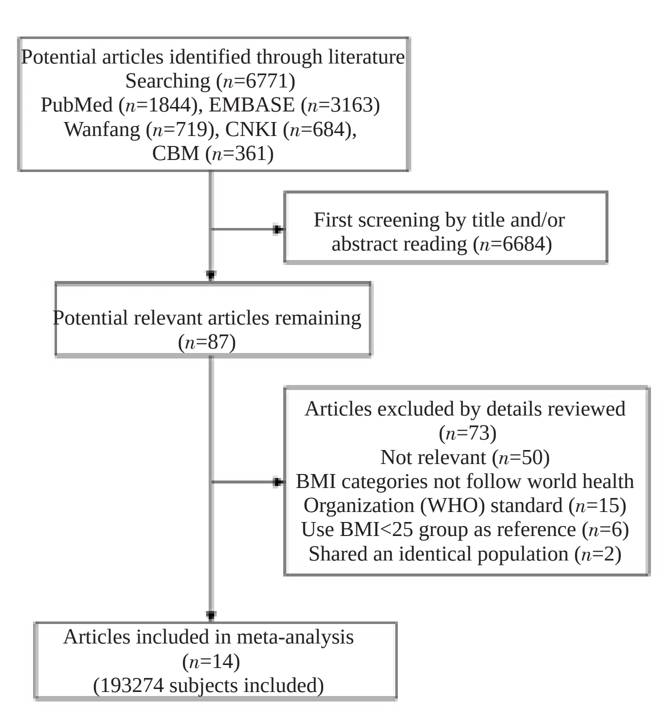


图1 文献筛选流程图

Fig.1 Flow chart of literature screening.

部位不同类型的脂肪组织，其代谢功能也不相同，这种现象称为脂肪分布的性别二态性[23]。Peterlin等用BMI和腰围（WC）评估了肥胖与偏头痛流行的相关性，并分析了年龄性别对这种相关性的影响。发现肥胖与偏头痛的联系会随着年龄、性别及脂肪组织分布而改变[18]，这可能与脂肪组织分布的二态性有关。在年轻人群中开展的研究发现，肥胖人群偏头痛发病风险明显升高[13, 15, 24]，而在老年人群中未发现这种相关性[24-25]，这些发现也证实了年龄确实能够影响肥胖和偏头痛之间的相关性，但具体影响机制尚不清楚。

目前许多研究发现，肥胖可以增加偏头痛的发作频率，加重头痛的疼痛程度及致残性，这可能与肥胖者体内的炎症状态有关。脂肪细胞能够释放大量脂肪细胞因子，尤其是脂联素。脂联素能够引发体内的促炎状态，激活大脑内的一氧化氮通路，由此引起或加重头痛性疾病[26]。有研究发现脂肪组织释放的促炎因子，如肿瘤坏死因子α（TNF-α），白细胞介素1（IL-1）和白细胞介素6（IL-6）等，在偏头痛患者中水平明显升高[27]。慢性

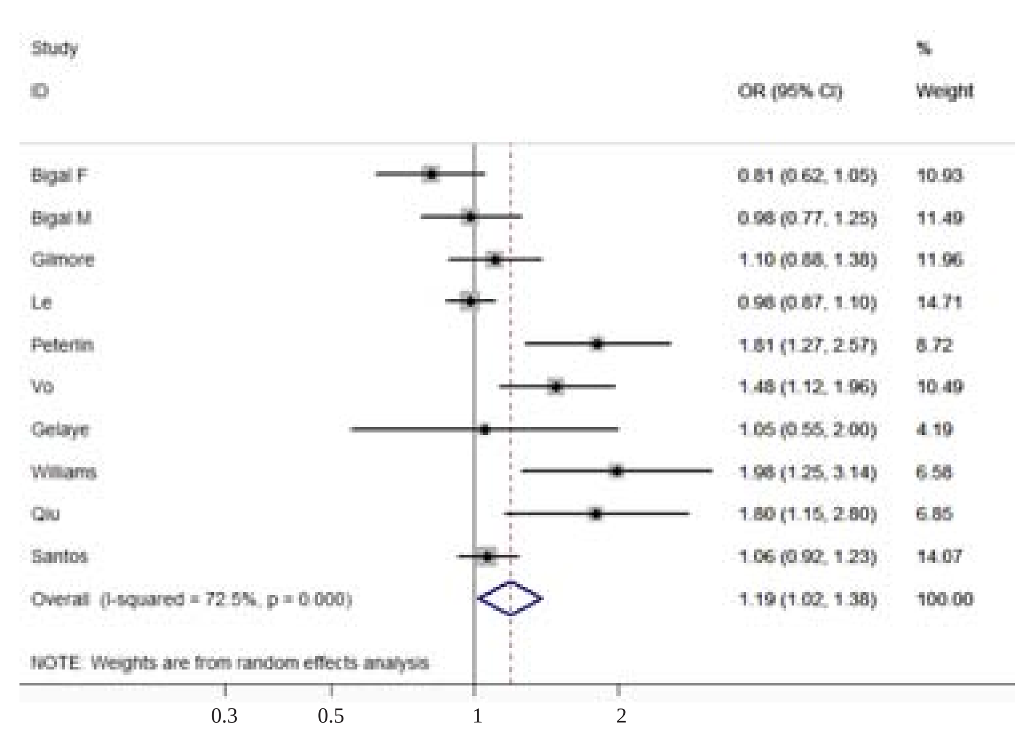


图2 肥胖人群对比体质量正常人群偏头痛发病风险森林图

Fig.2 Forest plot of the risk of having migraine in obese vs normal weight subjects.

炎症状态被认为存在于代谢综合征患者中，而肥胖是代谢综合征的一部分[28]。有研究发现，偏头痛患者患代谢综合征的风险增高[29]。这些发现都都部分解释了肥胖和偏头痛发病之间的联系。

本研究存在的不足之处应予以注意。首先无论以正常体质量人群作为对比还是以非肥胖人群做对比，各研究间存在较为明显的异质性。其次，在以非肥胖人群做对比时，漏斗图提示可能存在潜在的发表偏倚。这些不足可能会影响本次Meta分析的论证强度，但是通过敏感性分析和剪补法讨论后，本次Meta分析的合并结

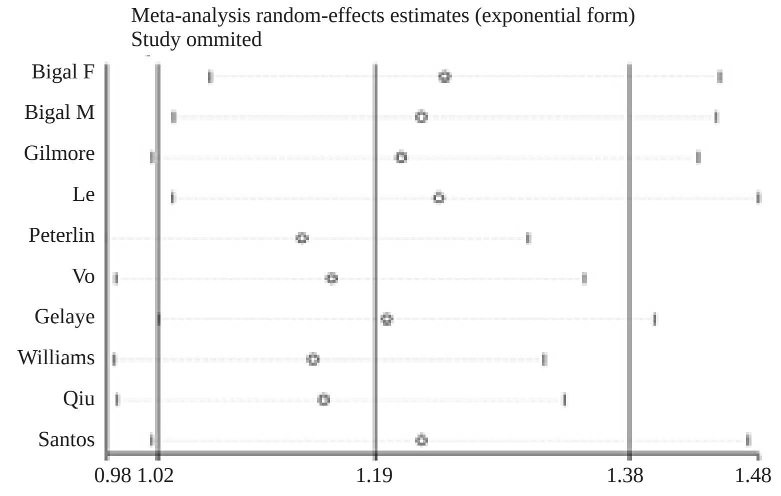


图3 肥胖人群对比体质量正常人群偏头痛发病风险敏感性分析图

Fig.3 Sensitivity analysis plot of the risk of having migraine in obese vs normal weight subjects.

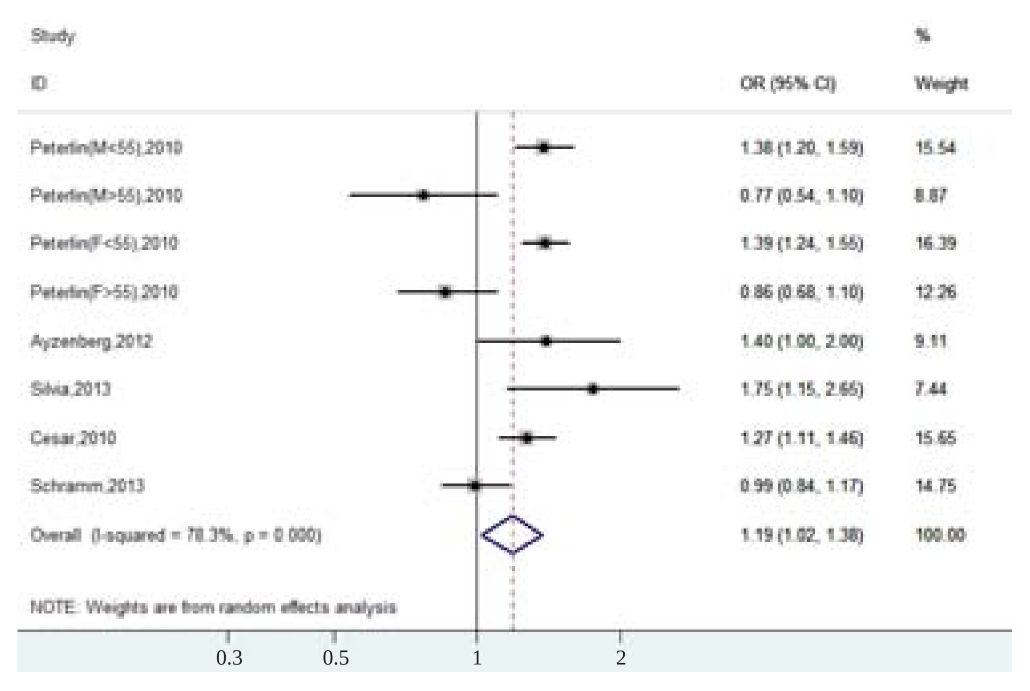


图4 肥胖人群对比非肥胖人群偏头痛发病风险森林图

Fig.4 Forest plot of the risk of having migraine in obese vs non-obese subjects.

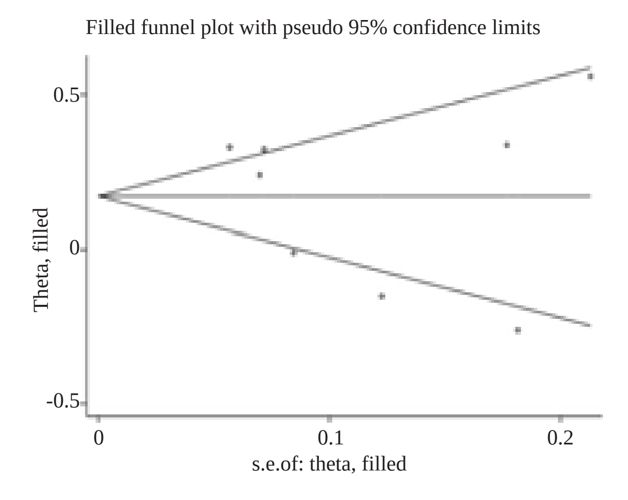


图5 剪补后的漏斗图

Fig.5 Filled funnel plot.

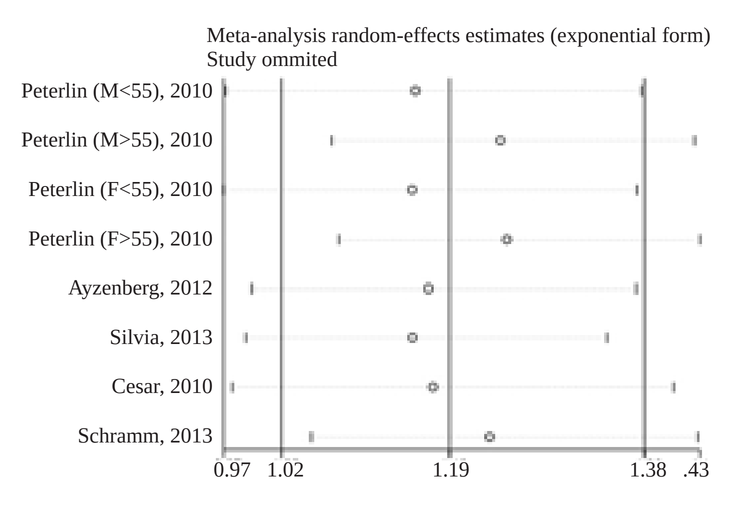


图6 肥胖人群对比非肥胖人群偏头痛发病风险敏感性分析图

Fig.6 Sensitivity analysis plot of the risk of having migraine in obese vs non-obese subjects.

果仍稳健,可信度高。

综上所述,肥胖人群的偏头痛发病风险增高,临床医生需予以重视。

参考文献:

[1] Stovner Lj, Hagen K, Jensen R, et al. The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide[J]. Cephalalgia, 2007, 27(3): 193-210.

[2] Steiner TJ, Stovner LJ, Birbeck GL. Migraine: the seventh disabler [J]. J Headache Pain,2013, 14(8): 1.

[3] Ornello R, Ripa P, Pistoia F, et al. Migraine and body mass index categories: a systematic review and meta-analysis of observational studies[J]. J Headache Pain, 2015, 16(7): 27.

[4] Herzog R, Álvarez-Pasquin MJ, Díaz C, et al. Are healthcare workers' intentions to vaccinate related to their knowledge, beliefs and attitudes? A systematic review [J]. BMC Public Health, 2013, 13(9):154.

[5] Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, et al. Measuring inconsistency in meta-analyses[J]. BMJ, 2003, 327(7414): 557-60.

[6] Egger M, Davey Smith G, Schneider M, et al. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test [J]. BMJ, 1997, 315(719): 629-34.

[7] Begg CB, Mazumdar M. Operating characteristics of a rank correlation test for publication bias [J]. Biometrics, 1994, 50(4): 1088-101.

[8] Duval S, Tweedie R. Trim and fill: A simple funnel-plot-based method of testing and adjusting for publication bias in meta-analysis [J]. Biometrics, 2000, 56(2): 455-63.

[9] Qiu CF, Frederick IO, Sorensen T, et al. Sleep disturbances among pregnant women with history of migraines: A cross-sectional study [J]. Cephalalgia, 2015, 35(12): 1092-102.

[10] Gilmore J. Body mass index and health[M]. Health Rep, 1999, 11: 31-43.

[11] Bigal ME, Liberman JN, Lipton RB . Obesity and migraine: a populationstudy[J]. Neurology, 2006, 66(12): 545-50.

[12] Le H, Tfelt-Hansen P, Skytthe A, et al. Association between migraine, lifestyle and socioeconomic factors: a population-based cross-sectional study[J]. J Headache Pain, 2011, 12(2): 157-72.

[13] Vo M, Ainalem A, Qiu CF, et al. Body mass index and adult weight gain among reproductive age women with migraine [J]. Headache, 2011, 51(4): 559-69.

[14] Gelaye B, Peterlin BL, Berhane Y, et al. Migraine and psychiatric comorbidities among sub saharan African adults [J]. Headache, 2012, 52(5): 888-9.

[15] Peterlin BL, Rosso AL, Williams MA, et al. Episodic migraine and obesity and the influence of age, race, and sex[J]. Neurology, 2013, 81(15): 1314-21.

[16] Santos IS, Goulart AC, Passos VM, et al. Obesity, abdominal obesity and migraine: A cross-sectional analysis of ELSA-Brasil baseline data[J]. Cephalalgia, 2015, 35(5): 426-36.

[17] Williams MA, Aurora SK, Frederick IO, et al. Sleep duration, vital exhaustion and perceived stress among pregnant migraineurs and non-migraineurs [J]. BMC Pregnancy Childbirth, 2010, 3(10): 72.

[18] Peterlin BL, Rosso AL, Rapoport AM, et al. Obesity and migraine: the effect of age,gender and adipose tissue distribution [J]. Headache, 2010, 50(1): 52-62.

[19] Ayzenberg I, Katsarava Z, Sborowski A, et al. The prevalence of primary headache disorders in Russia: A countrywide survey [J]. Cephalalgia, 2012, 32(5): 373-81.

[20] Silvia JS, Cesar FP, Rodrigo JG, et al. Prevalence of migraine headaches in the Romany population in Spain:sociodemographic factors,lifestyle and co-mobidity [J]. J Transcult Nurs, 2013, 24(1): 6-13.

[21] Cesar FP, Pilar CG, Silvia JS. Population-based study of migraine in Spanish adults: relation to socio-demographic factors, lifestyle and co-morbidity with other conditions [J]. J Headache Pain, 2010, 11(2): 97-104.

[22] Schramm SH, Obermann M, Katsarava Z, et al. Epidemiological profiles of patients with chronic migraine and chronic tension-type headache[J]. J Headache Pain, 2013, 14(5): 40.

[23] Peterlin Bl RA, Obesity:Epidemiology. Mechanisms and implic-ations[J]. Headache, 2010, 50(4): 631-48.

[24] Peterlin BL, Rosso AL, Rapoport AM, et al. Obesity and migraine: the effect of age, gender and adipose tissue distribution [J]. Headache, 2010, 50(1): 52-62.

[25] Mattsson P. Migraine headache and obesity in women aged 40-74 years: a population-based study [J]. Cephalalgia, 2007, 27(8): 877-80.

[26] Peterlin BL .The role of the adipocytokines adiponectin and leptin in migraine[J]. J Am Osteopath Assoc, 2009, 109(11): 314-7.

[27] Sarchielli P, Alberti A, Baldi A, et al. Pro-inflammatory cytokines, adhesion molecules, and lymphocyte integrin expression in the internal jugular blood of migraine patients without aura assessed ictally [J]. Headache, 2006, 46(8): 200-7.

[28] Fuentes E, Fuentes F, Vilahur G, et al. Mechanisms of chronic state of inflammation as mediators that Link obese adipose tissue and metabolic syndrome[J]. Mediators Inflamm, 2013, 24(13): 136584.

[29] Winsvold BS, Sandven I, Hagen K, et al. Migraine, headache and development of metabolic syndrome: an 11-year follow-up in the Nord-Trendelag Health Study (HUNT) [J]. Pain, 2013, 154(8): 1305-11.

(编辑:孙昌朋)